

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. November 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/090344 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 317/22**,
A61K 31/10, 31/18, 31/167, 31/185

KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/04622

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. April 2002 (26.04.2002)

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 22 443.5 9. Mai 2001 (09.05.2001) DE

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HANING, Helmut**
[DE/US]; 33 Norwood Avenue, Milford, CT 06460 (US).
WOLTERING, Michael [DE/DE]; Kleine Klotzbahn 21,
42105 Wuppertal (DE). **SCHMIDT, Gunter** [DE/DE];
Pahlkestr. 63, 42115 Wuppertal (DE). **FAESTE, Chris-
tiane** [DE/DE]; Zwirmerweg 15, 42781 Haan (DE).
BISCHOFF, Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, 42113
Wuppertal (DE). **KRETSCHMER, Axel** [DE/DE]; Am
Acker 23, 42113 Wuppertal (DE). **VÖHRINGER, Verena**
[DE/DE]; Am Hochsitz 17, 42113 Wuppertal (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: AMIDO-DIPHENYL DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: AMIDO-DIPHENYL-DERIVATIVES

(57) Abstract: The invention relates to a amido-diphenyl derivatives of formula (I), whereby variables X, Z and R¹-R⁷ have the meanings as cited in Claim No. 1, to a method for the production thereof, and to their use in medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Amido-Diphenyl-Derivate der Formel (I), wobei die Variablen X, Z und R¹-R⁷ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln.

WO 02/090344 A1

AMIDO-DIPHENYL-DERIVATIVES

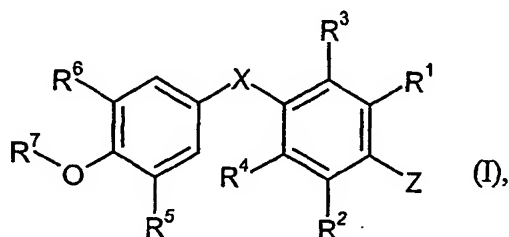
Die Erfindung betrifft neue Amido-Diphenyl-Derivate, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln.

In der EP-A-580 550 werden Oxamsäure-Derivate beschrieben, die cholesterolsenkende Eigenschaften in Säugetieren besitzen. Als pharmakologische Eigenschaft wird die Reduktion von Plasma-Cholesterol, insbesondere von LDL-Cholesterol hervorgehoben. Cholesterol-senkende Wirkungen werden auch in der EP-A-188 351 beschrieben für bestimmte Diphenylether mit Thyroid-Hormon-ähnlichen Wirkungen.

Diphenylether als Thyroid-Rezeptor-Liganden werden ebenso in WO 99/00353 und WO 00/39077 offenbart. Weitere Diphenyl-Derivate mit Thyroid-Hormon-ähnlichen Eigenschaften werden in den Anmeldungen WO 98/57919, WO 99/26966, WO 00/51971 und WO 00/58279 beschrieben. Bestimmte Diphenyl-Sulfone zur Behandlung von Haarverlust werden in WO 00/72810 und WO 00/73265 beansprucht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit verbesserten, insbesondere pharmazeutischen Wirkungen.

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

X für O, S, SO, SO₂, CH₂, CHF, CF₂ oder für NR⁸ steht, worin R⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

5 R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist,

10

R⁵ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Halogen steht,

R⁶ für eine Gruppe der Formel -S-R⁹, -S(O)_n-R¹⁰, -NR¹¹-C(O)-R¹², -CH₂-R¹³ oder -M-R¹⁴ steht, worin

15

R⁹ für (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

20

25

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

R¹⁰ für OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Hetero-

30

atomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten
Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschie-
dene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy,
Oxo, Cyano, Nitro, Amino, $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, Trifluormethyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$,
gegebenenfalls durch R^{20} substituiertes $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-}$
Cycloalkyl, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{-Aryl}$, welches seinerseits gegebenenfalls durch
Halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, Trifluormethyl, Nitro oder
Cyano substituiert ist, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$,
 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{27}$ und $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{28}$ substituiert sind,
wobei

R^{15} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder
verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl,
 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ oder $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$ stehen, die ihrerseits
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden,
durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$,
 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxycarbonyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxycarbonylamino}$, $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkanoyloxy}$, einen Heterocyclus oder durch seinerseits
gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes
Phenyl substituiert sind,

und

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$,
welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch
Mono- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylamino}$, Di- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylamino}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-}$
Alkoxy, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxycarbonyl}$, Carboxyl, Pyridyl oder $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{-Aryl}$ substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits
gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$
oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$ substituiert ist,

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluor-
methyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist,
oder für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder einen 5- bis 7-gliedrigen, ein
bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus stehen,
wobei Cycloalkyl und Heterocyclus ihrerseits gegebenenfalls
durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

oder

R¹⁶ und R¹⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden
sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten, gegebenenfalls
benzoannellierten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere
Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und
durch Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-
C₄)-Alkoxycarbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

R¹¹ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl,
welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Mono-
(C₁-C₆)-alkylamino, Di-(C₁-C₆)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-
C₆)-Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl substi-
tuiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch
Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substi-
tuiert ist, für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein
bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus steht, wobei
Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl
substituiert sind,

R¹² für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₅)-Alkyl, das durch (C₃-C₈)-
Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy sub-
stituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils

bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert sein kann,

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Amino, Trifluormethyl oder Phenyl substituiert sein kann,

oder

für einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen, gegebenenfalls benzoannellierten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht,

oder

eine Gruppe der Formel -OR²⁹ oder -NR³⁰R³¹ bedeutet,

worin

R²⁹ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl steht,

und

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₂)-Alkyl, das durch Aminocarbonyl, eine Gruppe der Formel

5 -NR³²R³³, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, das bis zu 3 Hetero-
atome ausgewählt aus der Reihe N, O und/oder S enthält, oder
durch Phenyl substituiert sein kann, wobei Phenyl gegebenen-
falls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Halogen,
(C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substitu-
iert ist,

10 für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert
sein kann,

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden
durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-
Alkoxy, Amino, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann,

15 oder

für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten, ein
oder zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus, der
gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl oder eine Oxo-Gruppe
20 substituiert ist, stehen,

wobei

25 R³² und R³³ gleich oder verschieden sind und unabhängig
voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl
oder (C₆-C₁₀)-Arylsulfonyl stehen,

oder

30 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus, der

gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthält, bilden,

oder

5

10

R^{30} und R^{31} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkanoyl, Aminocarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonylamino, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann,

15

20

R^{13} für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, der gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_4) -Alkoxy, Halogen, Cyano, Carboxyl und (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl substituiert ist,

oder

25

R^{13} für die Gruppe $-NR^{34}R^{35}$ steht, worin

30

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, das durch (C_6-C_{10}) -Aryl substituiert sein kann, für (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_6-C_{10}) -Aryl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S stehen, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits gegebenenfalls jeweils ein- bis

zweifach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Amino, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sind,

5

M für C=O, CH(OH), CHF oder CF₂ steht,

und

10

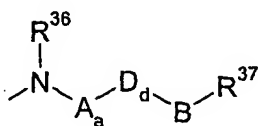
R¹⁴ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁰ hat,

R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkanoyl steht,

und

15

Z für eine Gruppe der Formel



20

steht, worin

R³⁶ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

a die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

25

d die Zahl 0 oder 1 bedeutet, mit der Maßgabe, dass die Summe (a+d) ungleich der Zahl 0 ist,

A für SO₂ oder C=O steht,

30

- D für eine geradkettige (C₁-C₄)-Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₃)-Alkyl, Hydroxy, Amino oder Fluor substituiert ist,
- 5 B für SO₂ oder im Fall, dass a die Zahl 1 und A SO₂ bedeutet, auch für C=O steht,
- und
- 10 R³⁷ für OR³⁸ oder NR³⁹R⁴⁰ steht, worin
- R³⁸, R³⁹ und R⁴⁰ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder durch seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,
- 15
- 20 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze,
- eine pharmakologische Wirkung zeigen und als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimittel-Formulierungen verwendet werden können.
- 25
- Als Heterocyclen in der Definition von R⁹, R¹⁰ bzw. R¹³ seien vorzugsweise genannt:
- Ein 5- bis 10-gliedriger gesättigter, teilweise ungesättigter oder aromatischer Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, d.h. ein mono- oder bicyclischer Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann
- 30

und der über ein Ringkohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl, Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl.

Bevorzugt sind aus dieser Liste: Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl und Thienyl.

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 15, 1 bis 12, 1 bis 10, 1 bis 8, 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit vorzugsweise 2 bis 6 bzw. 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit vorzugsweise 3 bis 8, 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

Alkanoyl steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoyloxy-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl und n-Hexanoyl.

Alkanoyloxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, 1 bis 5 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoyloxy-Rest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyroxy, i-Butyroxy, Pivaloyloxy und n-Hexanoyloxy.

Monoalkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder ver-

zweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino.

5 Dialkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die vorzugsweise jeweils 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethyl-
10 amino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

15 Mono- oder Dialkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit vorzugsweise jeweils 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, t-Butylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl und *N*-t-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl.
20

25 Monoacylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Monoacylamino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

30 Alkoxy-carbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylsubstituenten, der vorzugs-

weise im Alkoxyrest 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxycarbonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, n-Propoxycarbonylamino und t-Butoxycarbonylamino.

5

5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen aromatischen Heterocyclus, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Furyl und Thiazolyl.

10

Ein 3- bis 7-, 4- bis 7- bzw. 5- bis 7-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter Heterocyclus mit bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen Heterocyclus, der eine oder zwei Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein 5- bis 7-gliedriger gesättigter Heterocyclus mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O. Beispielhaft seien genannt: Tetrahydrofur-2-yl, Tetrahydrofur-3-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperidin-4-yl, 1,2-Dihydropyridin-1-yl, 1,4-Dihydropyridin-1-yl, Piperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Azepin-1-yl, 1,4-Diazepin-1-yl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

15

20

25

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) ver-

halten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

5

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

20

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

5 Außerdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als "Prodrugs" werden erfindungsgemäß solche Derivate der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch weniger aktiv oder auch inaktiv sein können, jedoch nach Applikation unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

10

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

15 X für O, S, CH₂ oder CF₂ steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl stehen,

20 R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist,

R⁵ für Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl, Fluor, Chlor oder Brom steht,

25 R⁶ für eine Gruppe der Formel -S(O)₂-R¹⁰, -NR¹¹-C(O)-R¹², -CH₂-R¹³ oder -M-R¹⁴ steht, worin

30 R¹⁰ für NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₅-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die

vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, Dimethylamino, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl, welches
5 seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, -C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind, wobei

10 R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₅-C₇)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino oder (C₁-C₅)-Alkanoyloxy substituiert sind,
15

und

20 R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder Phenyl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits
25 gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

für Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist, oder für
30 (C₅-C₇)-Cycloalkyl oder einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus stehen, wobei

Cycloalkyl und Heterocyclus ihrerseits gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

oder

5

10

R¹⁶ und R¹⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

15

R¹¹ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₄)-Alkyl, Benzyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus steht, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

20

R¹² für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl, das durch (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

25

oder

30

für Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein kann, steht,

oder

eine Gruppe der Formel $-OR^{29}$ oder $-NR^{30}R^{31}$ bedeutet,

worin

5

R^{29} für geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_4) -Alkyl steht,

und

10

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

15

für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_8) -Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, welches seinerseits gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, Trifluormethyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert ist,

20

für (C_3-C_7) -Cycloalkyl, das durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann,

oder

25

für Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkoxy oder Amino substituiert sein kann, stehen,

oder

30

R^{30} und R^{31} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden,

der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

5

R¹³ für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, der gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert ist,

10

oder

15

für die Gruppe -NR³⁴R³⁵ steht, worin

R³⁴ und R³⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, für (C₅-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S stehen, wobei Phenyl und Heteroaryl ihrerseits gegebenenfalls jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Amino, Cyano, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

20

25

M für C=O, CH(OH) oder CF₂ steht,

30

und

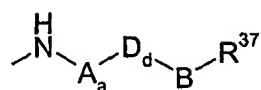
- 20 -

R^{14} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} hat,

R^7 für Wasserstoff, Methyl oder Acetyl steht,

5 und

Z für eine Gruppe der Formel



10

steht, worin

A für SO_2 oder C=O steht,

15

a die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

d die Zahl 0 oder 1 bedeutet, mit der Maßgabe, dass die Summe (a+d) ungleich der Zahl 0 ist,

20

D für eine geradkettige ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-Alkyl, Hydroxy, Amino oder Fluor substituiert ist,

B für SO_2 oder im Fall, dass a die Zahl 1 und A SO_2 bedeutet, auch für C=O steht,

25

und

R^{37} für OR^{38} oder $\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ steht, worin

30

5 R^{38} für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl steht, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonylamino, (C_1-C_5) -Alkanoyloxy oder einen Heterocyclus substituiert sind,

und

10 R^{39} und R^{40} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonylamino, (C_1-C_5) -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder durch seinerseits
15 gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

20 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

25

X für O, S oder CH_2 steht,

R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen,

30 R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Trifluormethyl, Chlor oder Brom stehen,

R⁵ für Wasserstoff steht,

5 R⁶ für eine Gruppe der Formel -S(O)₂-R¹⁰, -NH-C(O)-R¹², -CH₂-R¹³, -C(O)-R¹⁴
oder -CH(OH)-R⁴¹ steht, worin

10 R¹⁰ für Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei
gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O
und/oder S steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder
verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluor-
methyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl oder (C₁-C₄)-
Alkoxycarbonyl substituiert sind,

oder

15 für die Gruppe -NR¹⁶R¹⁷ steht, worin

20 R¹⁶ und R¹⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden
sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden,
der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S ent-
halten und durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

25 R¹² für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl steht, das gegebe-
nenfalls durch Phenoxy oder Benzyloxy substituiert ist,

30 R¹³ für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder ver-
schieden Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, das gegebe-
nenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten
ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy,
Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl
substituiert ist, oder für die Gruppe -NR³⁴R³⁵ steht, worin

R^{34} für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₅-C₇)-Cycloalkyl steht,

und

5

R^{35} für Benzyl steht, das im Phenylring gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Cyano substituiert ist,

10

R^{14} für eine Gruppe der Formel $-NR^{42}R^{43}$ steht, worin

R^{42} für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₅-C₇)-Cycloalkyl steht,

15

R^{43} für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das durch Phenyl substituiert sein kann,

oder

20

R^{42} und R^{43} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten und durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

und

25

R^{41} für Phenyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert ist,

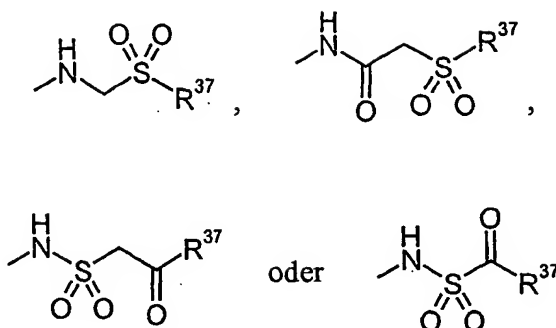
30

R^7 für Wasserstoff steht,

und

Z für eine Gruppe der Formel

5



10

steht, worin R^{37} für Hydroxy steht oder der Rest $-\text{SO}_2\text{-R}^{37}$ bzw. $-\text{C(O)-R}^{37}$ die oben angegebenen Bedeutungen von R^{37} für eine Gruppe hat, die im Sinne einer Prodrug zur Sulfonsäure $-\text{SO}_2\text{-OH}$ bzw. zur Carbonsäure $-\text{C(O)-OH}$ oder jeweils deren Salze abgebaut werden kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

15

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

20

X für CH_2 oder insbesondere für Sauerstoff steht,

R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl,

25

Cyclopropyl, Trifluormethyl, Chlor oder Brom stehen,

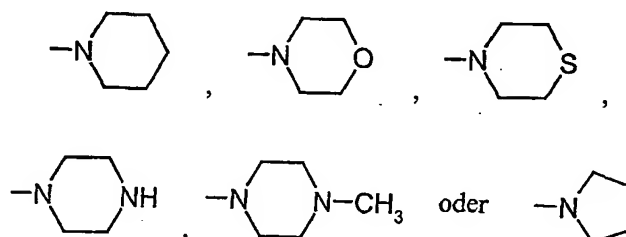
R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für eine Gruppe der Formel $-S(O)_2-R^{10}$, $-CH_2-R^{13}$ oder $-C(O)-R^{14}$ steht, worin

5 R^{10} für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Carboxyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl substituiert sind,

10 oder

für eine Gruppe der Formel



15

steht,

20 R^{13} für Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl, die gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Carboxyl und (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl substituiert sind, oder für die Gruppe $-NR^{34}R^{35}$ steht, worin

25 R^{34} für (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_5-C_7) -Cycloalkyl steht,

und

R^{35} für Benzyl steht, das im Phenylring gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Cyano substituiert ist,

5 und

R^{14} für eine Gruppe der Formel $-NR^{42}R^{43}$ steht, worin

R^{42} für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₅-C₇)-Cycloalkyl steht,

10

und

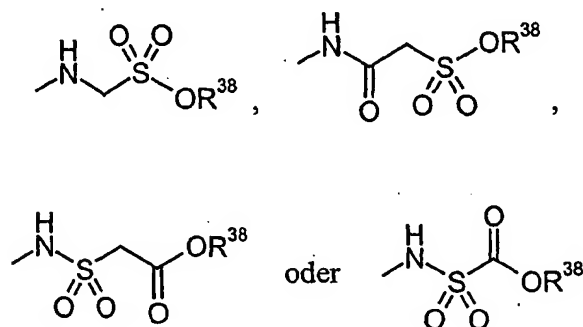
R^{43} für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das durch Phenyl substituiert sein kann,

15

R^7 für Wasserstoff steht,

und

20 Z für eine Gruppe der Formel



steht, worin R^{38} Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₄-C₆)-Cycloalkyl bedeutet,

25

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

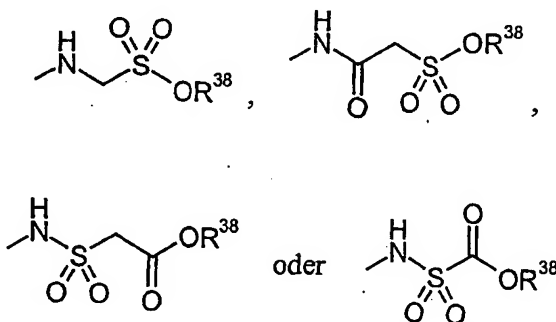
Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Reste-
 5 definitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten
 im einzelnen angegebenen Restedefinitionen werden unabhängig von den jeweilig
 10 angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restedefinitionen anderer Kombinationen ersetzt.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher X für
 Sauerstoff steht.

15

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher Z für eine
 Gruppe der Formel



20

steht, worin R³⁸ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁶ für eine
 Gruppe der Formel -S(O)₂-R¹⁰ steht, worin

25

5 R^{10} für Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Carboxyl oder (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl substituiert sind,

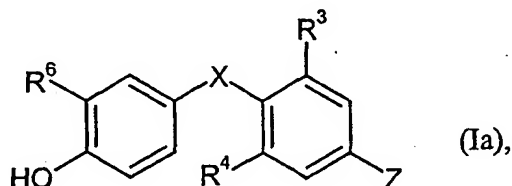
oder

10 für die Gruppe $-NR^{16}R^{17}$ steht, worin

R^{16} und R^{17} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten und durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann.

15

Von ganz besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (Ia)



20 in welcher

X für CH_2 oder O steht,

25 R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Brom, Trifluormethyl, Ethyl, Cyclopropyl und insbesondere für Methyl oder Chlor stehen,

Z für eine Gruppe der Formel $-NH-CH_2-SO_2-OH$, $-NH-SO_2-CH_2-C(O)-OH$ oder $-NH-C(O)-CH_2-SO_2-OH$,

und

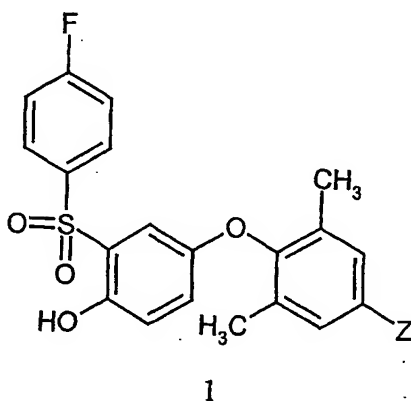
R^6 für eine Gruppe der Formel $-S(O)_2-R^{10}$ steht, worin

5

R^{10} für Phenyl oder für Pyridyl steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl, Hydroxy oder Methoxy substituiert sind.

10 Beispielhaft und vorzugsweise seien die nachfolgenden Einzelverbindungen genannt:

Verbindungen der Formel 1, in der Z die in Tabelle 1 angegebenen Bedeutungen hat (* bedeutet in der Tabelle die Verknüpfungsstelle):



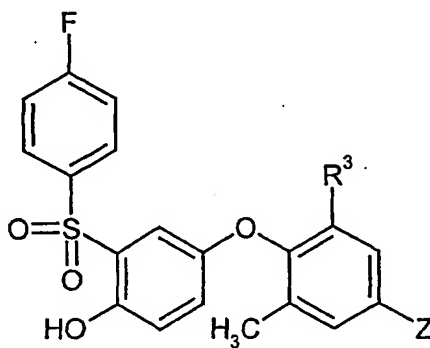
15

Tabelle 1

| Z | Z | Z | Z |
|-------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------|
| $*-NH-CH_2-SO_3H$ | $*-NH-C(=O)-CH_2-SO_3H$ | $*-NH-SO_2-CH_2-C(=O)OH$ | $*-NH-SO_3-C(=O)OH$ |

20

Einzelverbindungen der Formel 2, in denen Z jeweils die in Tabelle 1 angegebenen Bedeutungen hat und R^3 an Stelle von Methyl in der Formel 1 für jede der Einzelverbindungen 1 bis 4 jeweils die in der Tabelle 2 angegebenen Bedeutungen für R^3 hat:

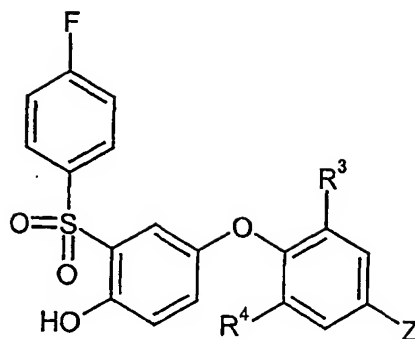


2

Tabelle 2

| R^3 | R^3 | R^3 | R^3 |
|----------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| H | F | Cl | Br |
| I | *-CH ₃ | *-CH ₂ CH ₃ | *-Cyclopropyl |
| *-CH=CH ₂ | *-CH(CH ₃) ₂ | *-CF ₃ | *-CF ₂ H |
| *-CFH ₂ | | | |

Einzelverbindungen der Formel 3, in denen Z und R^3 jeweils die in Tabelle 1 und 2 angegebenen Bedeutungen haben und R^4 an Stelle von Methyl in der Formel 2 für jede der Einzelverbindungen 1 bis 52 jeweils die in der Tabelle 3 angegebenen Bedeutungen für R^4 hat:



3

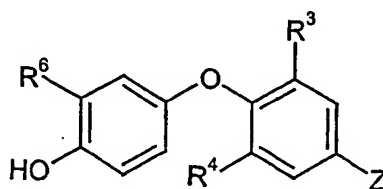
Tabelle 3

5

| R ⁴ | R ⁴ | R ⁴ | R ⁴ |
|----------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| H | F | Cl | Br |
| I | *-CH ₃ | *-CH ₂ CH ₃ | *-Cyclopropyl |
| *-CH=CH ₂ | *-CH(CH ₃) ₂ | *-CF ₃ | *-CF ₂ H |
| *-CFH ₂ | | | |

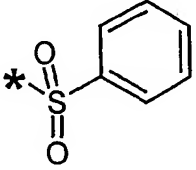
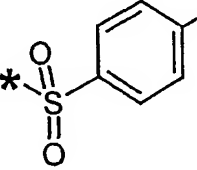
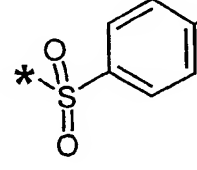
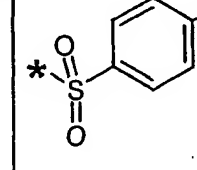
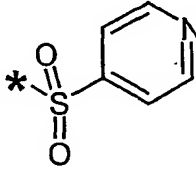
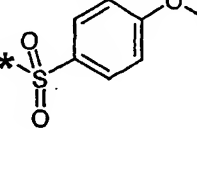
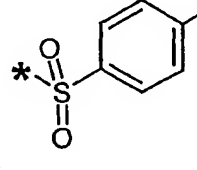
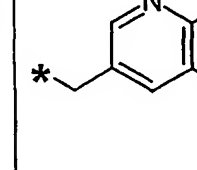
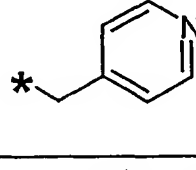
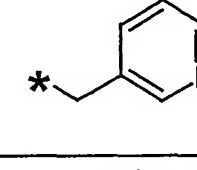
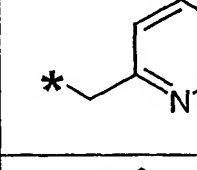
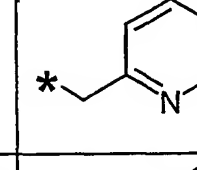
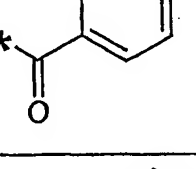
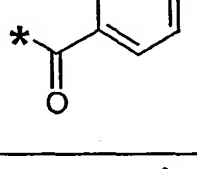
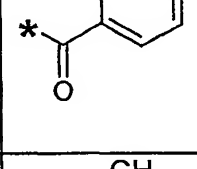
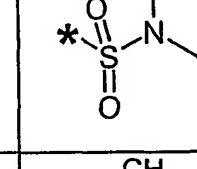
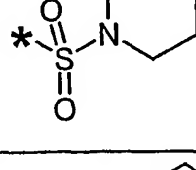
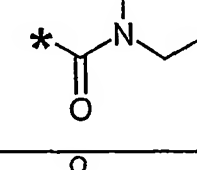
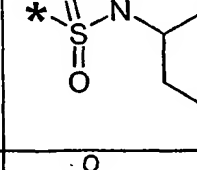
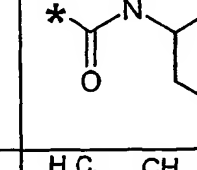
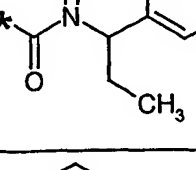
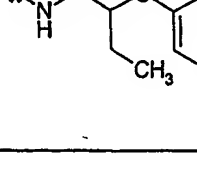
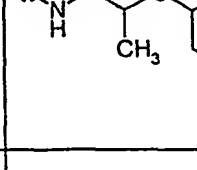
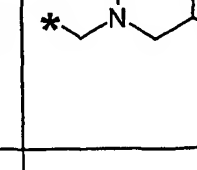
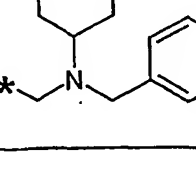
Einzelverbindungen der Formel 4, in denen Z, R³ und R⁴ jeweils die in Tabellen 1, 2 und 3 angegebenen Bedeutungen haben und R⁶ an Stelle von p-Fluorphenylsulfonyl in der Formel 3 für jede der Einzelverbindungen 1 bis 676 jeweils die in der Tabelle 4 angegebenen Bedeutungen für R⁶ hat:

10



4

Tabelle 4

| R ⁶ | R ⁶ | R ⁶ | R ⁶ |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  | | | |

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können hergestellt werden, indem man nach einer der folgenden Verfahrensvarianten [A], [B] oder [C] reaktive Phenol-Derivate der allgemeinen Formeln (IIa-c) mit reaktiven Phenyl-derivaten der allgemeinen Formeln (IIIa-c) gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln (IV), (IVa), (IVb) bzw. (IVc) oder direkt zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt, wobei die Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 sowie X und Z jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

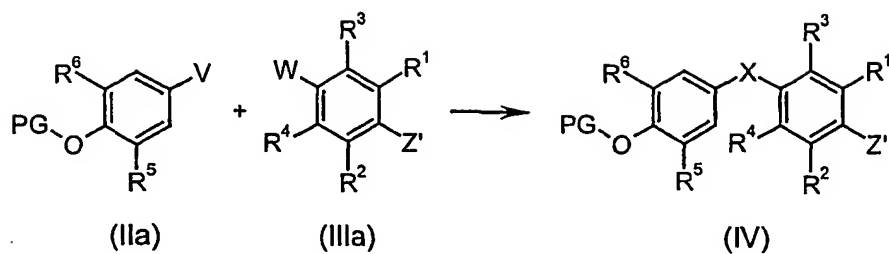
10

Z' die für Z angegebene Bedeutung hat oder für eine Nitro-, Amino-, Acet-amido-, Benzyloxycarbonylamino- oder tert.-Butoxycarbonylamino-Gruppe steht,

15

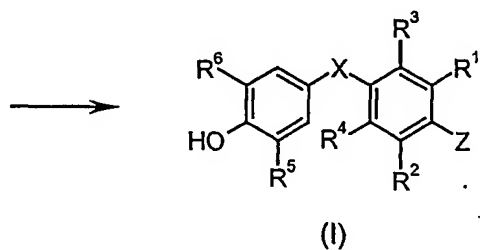
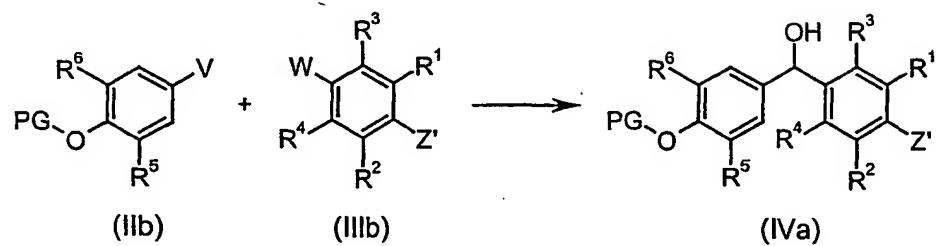
und

PG für eine geeignete Schutzgruppe (Protective Group) steht.

Verfahrensvariante [A]:

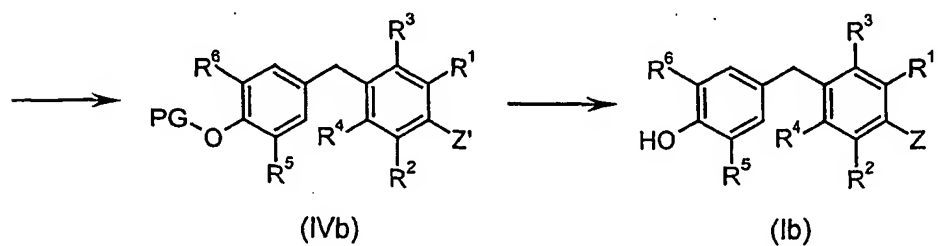
V = F, Cl, Br, I, B(OH)₂; W = OH, SH, NH₂

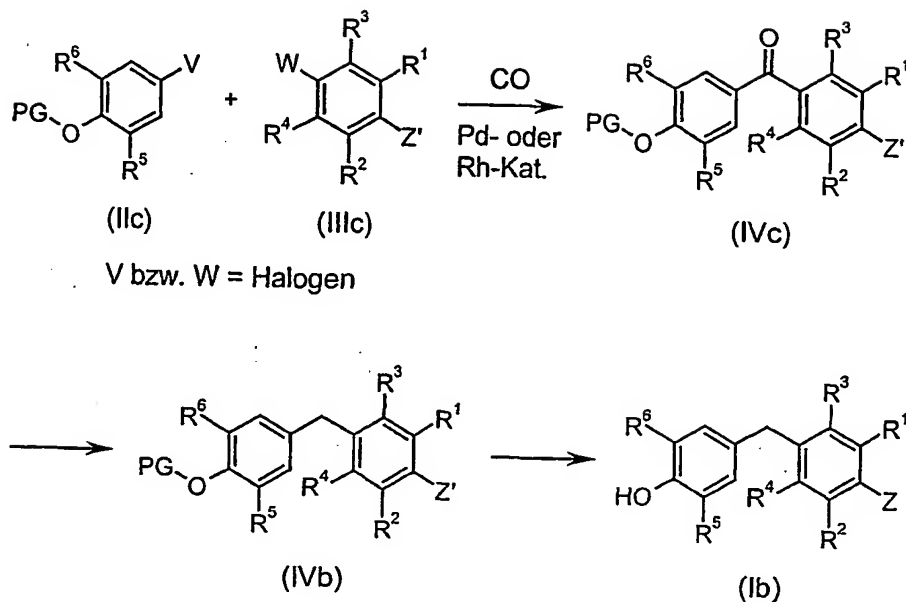
bzw. V = OH, SH, NH₂; W = F, Cl, Br, I, B(OH)₂

5 Verfahrensvariante [B]:

V = CHO; W = Li, MgCl, MgBr, Cu-, Ce- oder Zn-org. Gruppe

bzw. V = Li, MgCl, MgBr, Cu-, Ce- oder Zn-org. Gruppe; W = CHO



Verfahrensvariante [C]:

- 5 Als Katalysatoren seien beispielhaft Kupplungskatalysatoren wie Pd-, Rh- und/oder Cu-Verbindungen genannt.

Beispielhaft für die reaktiven Gruppen V bzw. W seien genannt: Halogen, Hydroxy, CH₂Br, Mercapto, Amino, CHO, Li, oder Magnesium-, Zinn-, Bor-, Kupfer-, Cer- oder Zink-Derivate.

10

Die erfindungsgemäß einsetzbaren Phenol-Derivate der allgemeinen Formeln (IIa-c) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [vergleiche z.B. Ogata et al., Tetrahedron 26, 731-736 (1970); Borsche et al., Justus Liebigs Ann. Chem. 450, 82 (1926); Pickholz, J. Chem. Soc., 685 (1946); Truce, J. Amer. Chem. Soc. 73, 3013, 3015 (1951); Fraenkel et al., J. Amer. Chem. Soc. 102 (9), 2869-2880 (1980); Cacciola et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 6 (3), 301-306 (1996); Allen, Synth. Commun. 29 (3), 447-456 (1999); WO 00/58279].

15

Die Phenyl-Derivate der allgemeinen Formeln (IIIa-c) sind ebenfalls bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [vergleiche z.B. van de Bunt,

20

Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 48, 131 (1929); Valkanas, J. Chem. Soc., 5554 (1963); Thea et al., J. Org. Chem. 50, 1867-1872 (1985); Baker et al., J. Chem. Soc., 2303-2306 (1948); Miller et al., J. Méd. Chem. 23 (10), 1083-1087 (1980)].

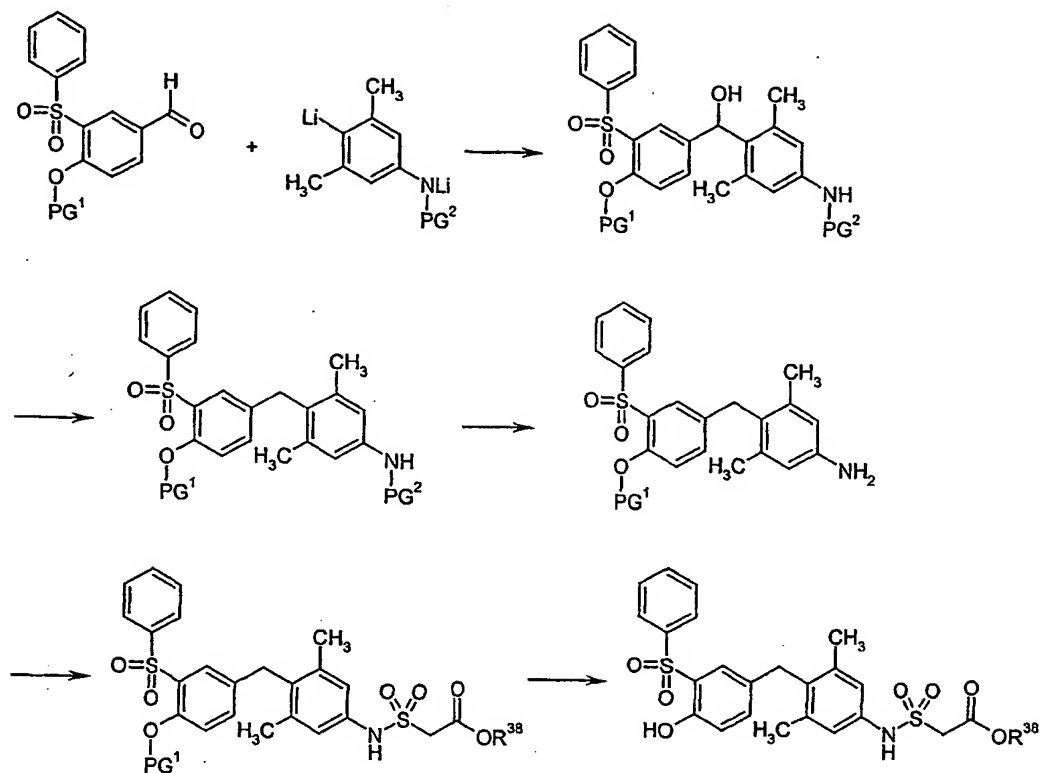
- 5 Die Umsetzung der Ausgangsverbindungen (IIa-c) mit (IIIa-c) verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Sie kann aber auch unter erhöhtem oder reduziertem Druck durchgeführt werden.

- 10 Die Reaktion kann in einem Temperaturbereich von -100°C bis +200°C, vorzugsweise zwischen -78°C und +150°C in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln durchgeführt werden. Als inerte Lösungsmittel seien vorzugsweise genannt: Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF), N-Methyl-2-pyrrolidinon (NMP), Tetrahydrofuran (THF), Diethylether, Dichlormethan etc.

- 15 Je nach spezifischem Substituentenmuster können bei der Umsetzung von (IIa-c) und (IIIa-c) auch Zwischenprodukte der Formel (IV), (IVa), (IVb) bzw. (IVc) entstehen, in denen z.B. der Substituent Z' für eine Nitro-, Amino-, Acetamido-, Benzyloxy-carbonylamino- oder tert.-Butoxycarbonylamino-Gruppe steht oder X für eine CH(OH)- oder C(O)-Gruppe steht, die dann mit oder ohne Isolierung dieser Zwischenstufen nach üblichen Methoden zu Verbindungen der Formel (I) weiter umgesetzt werden.
- 20

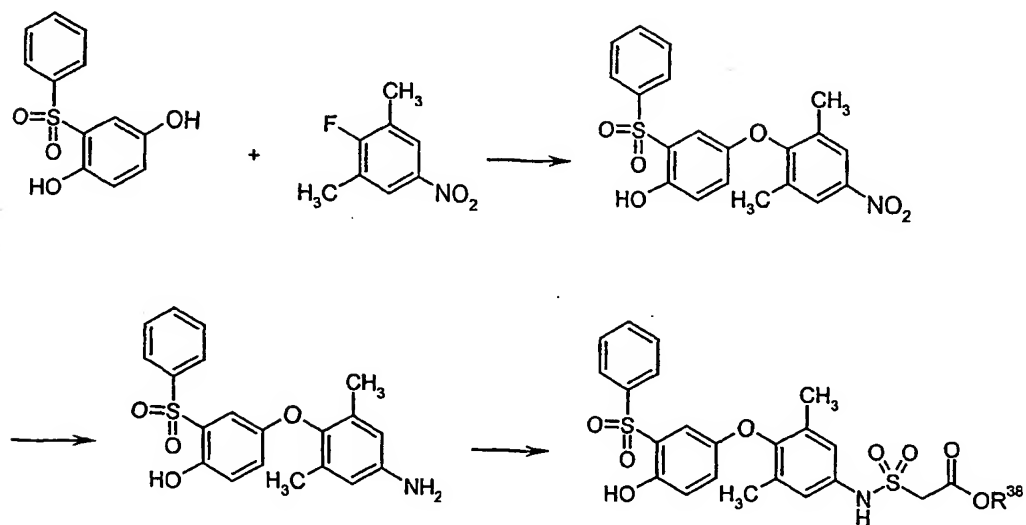
Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

Schema 1:



5

Schema 2:



Je nach Bedeutung der Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 kann es sinnvoll oder erforderlich sein, diese auf einzelnen Verfahrensstufen im angegebenen Bedeutungsumfang zu variieren.

- 5 Unter Schutzgruppen (Protective Groups; PG, PG¹, PG²) werden in der vorliegenden Anmeldung solche Gruppen in Ausgangs- und/oder Zwischenprodukten verstanden, die anwesende funktionelle Gruppen wie z.B. Carboxyl-, Amino-, Mercapto- oder Hydroxygruppen schützen und die in der präparativen organischen Chemie üblich sind. Die so geschützten Gruppen können dann in einfacher Weise unter bekannten
10 Bedingungen in freie funktionelle Gruppen umgewandelt werden.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein überraschendes und wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum und lassen sich daher als vielseitige Medikamente einsetzen. Insbesondere lassen sie sich bei allen Indikationen ein-
15 setzen, die mit natürlichen Schilddrüsenhormonen behandelt werden können, wie beispielhaft und vorzugsweise Depression, Kropf oder Schilddrüsenkrebs. Bevorzugt lassen sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) Arteriosklerose, Hypercholesterolämie und Dyslipidämie behandeln. Darüber hinaus lassen sich auch Fettsucht und Fettleibigkeit (Obesity) und Herzinsuffizienz behandeln und eine post-
20 prandiale Senkung der Triglyceride erreichen.

- Die Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Atemwegserkrankungen und zwar insbesondere von Lungenemphysem und zur medikamentösen Förderung der Lungenreifung.

- 25 Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Schmerzzuständen und Migräne, zur neuronalen Reparatur (Remyelinisierung) sowie zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit.

- 30 Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Osteoporose, Herzrhythmusstörungen, Hypothyroidismen und Hauterkrankungen.

Außerdem lassen sich die Verbindungen auch zu Förderung und Regeneration des Haarwachstums und zur Behandlung von Diabetes einsetzen.

- 5 Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eröffnen eine weitere Behandlungsalternative und stellen eine Bereicherung der Pharmazie dar. Im Vergleich zu den bekannten und bisher eingesetzten Schilddrüsenhormonpräparaten zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein verbessertes Wirkungsspektrum. Sie zeichnen sich vorzugsweise durch große Spezifität, gute Verträglichkeit und geringere Nebenwirkungen insbe-
10 sondere im Herz-Kreislauf-Bereich aus.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. in-vitro durch den im folgenden beschriebenen T3-Promoter-Assay-Zelltest prüfen:

- 15 Der Test wird mit einer stabil transfizierten, humanen HepG2-Hepatocarcinomzelle durchgeführt, die ein Luciferase-Gen unter der Kontrolle eines Thyroidhormon-regulierten Promoters exprimiert. Der zur Transfektion verwendete Vektor trägt vor dem Luciferase-Gen einen minimalen Thymidin-Kinase-Promoter mit einem Thyroidhormon - responsiven Element (TRE), das aus zwei invertierten Palindromen
20 von je 12 Bp und einem 8 Bp-Spacer besteht.

- Zum Test werden die Zellkulturen in 96 well-Platten ausgesät in Eagle's Minimal Essential Medium mit folgenden Zusätzen: Glutamin, Tricine [N-(Tris-(hydroxymethyl)-methyl)-glycin], Natriumpyruvat, nicht-essentielle Aminosäuren (L-Ala, L-
25 Asn, L-Asp, L-Pro, L-Ser, L-Glu, Gly), Insulin, Selen und Transferrin. Bei 37°C und 10 % CO₂-Atmosphäre werden die Kulturen 48 Stunden angezüchtet. Dann werden serielle Verdünnungen von Testsubstanz oder Referenzverbindung (T3, T4) und Kostimulator Retinolsäure zu den Testkulturen gegeben und diese für weitere 48 oder
30 72 Stunden wie zuvor inkubiert. Jede Substanzkonzentration wird in vier Replikaten getestet. Zur Bestimmung der durch T3 oder andere Substanzen induzierten Luciferase werden die Zellen anschließend durch Zugabe eines Triton- und Luci-

ferin-haltigen Puffers (Fa. Promega) lysiert und sofort luminometrisch gemessen. Die EC₅₀-Werte jeder Verbindung werden berechnet.

5 Auch in den im folgenden beschriebenen Tests zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschend vorteilhafte Eigenschaften:

Testbeschreibungen zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen:

10 Die Substanzen, die auf ihre serumcholesterinsenkende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen Mäusen mit einem Körpergewicht zwischen 25 und 35 g oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn in Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel n = 7-10, eingeteilt. Während des gesamten Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter ad libitum zur Verfügung. Die Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zwecke
15 werden die Testsubstanzen beispielsweise in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Ethanol + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 1 + 1 + 8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 2 + 8 gelöst. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit einer Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden,
20 aber nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz erhalten.

Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung des Serumcholesterins Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum
25 ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation, (am 8. Tag nach Behandlungsbeginn), wird jedem Tier zur Bestimmung des Serumcholesterins erneut Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert und nach Gewinnung des Serums wird das Cholesterin photometrisch mit einem EPOS Analyzer 5050 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg) bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit einem handelsüblichen Enzymtest (Boehringer Mannheim, Mannheim).
30

Die Wirkung der Testsubstanzen auf die Serumcholesterin-Konzentration wird durch Subtraktion des Cholesterinwertes der 1. Blutentnahme (Vorwert) von dem Cholesterinwert der 2. Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller Cholesterinwerte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

Substanzen, die das Serumcholesterin der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p < 0,05$) um mindestens 10 % erniedrigen, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

Am Versuchsende werden die Tiere gewogen und nach der Blutentnahme getötet. Zur Überprüfung auf potentielle cardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Substanz-einfluss werden die Herzen entnommen und gewogen. Ein Effekt auf das Herz-Kreislaufsystem kann durch eine signifikante Zunahme des Herzgewichtes festgestellt werden. Als weiterer Parameter für die Substanzwirkung kann eine Körpergewichtsänderung herangezogen werden.

In analoger Weise können z.B. NMRI-Mäuse, ob,ob-Mäuse, Wistar-Ratten oder fa,fa-Zuckerratten als Versuchstiere für diesen Test Verwendung finden.

Ein weiterer in vivo-Test, in dem die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschend vorteilhafte Eigenschaften zeigen, ist das Tiermodell der Cholesterin-gefütterten Ratte [A. Taylor et al., Molecular Pharmacology 52, 542-547 (1997); Z. Stephan et al., Atherosclerosis 126, 53-63 (1996)].

Weiterhin kann die cholesterinsenkende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auch an normocholesterolämischen Hunden durch orale Gabe der Testsubstanzen für 5-7 Tage überprüft werden.

- 5 Zur weiteren Untersuchung potentieller cardiovasculärer Nebenwirkungen unter Substanzeeinfluss kann unter anderem die Bestimmung der Expression der mRNA des "HCN2"-Ionenkanals ("hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel") in Maus- oder Ratten-Herzen herangezogen werden [vgl. auch: Trost et al., Endocrinology 141 (9), 3057-3064 (2000); Gloss et al., Endocrinology 142 (2), 544-
10 550 (2001); Pachuki et al., Circulation Research 85, 498-503 (1999)]:

HCN2-Assay:

- 15 Die Quantifizierung der mRNA des "hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated"-Kationenkanals (HCN2) in Ratten-Herzen erfolgte mittels Echtzeit-PCR (TaqMan-PCR; Heid et al., Genome Res. 6 (10), 986-994). Hierzu wird nach Präparation der Herzen die Gesamt-RNA mittels RNAasy-Säulen (Fa. Qiagen) isoliert, mit DNase verdaut und anschließend in cDNA umgeschrieben (SUPERScript-II RT cDNA synthesis kit, Fa. Gibco). Die HCN2-mRNA-Bestimmung erfolgt auf
20 einem ABI Prism 7700 Gerät (Fa. Applied Biosystems). Die Sequenz des "forward"- und "reverse"-Primers lautete: 5'-GGGAATCGACTCCGAGGTC-3' bzw. 5'-GATCTTGGTGAAACGCACGA-3', die der fluoreszierenden Probe 5'-6FAM-ACAAGACGGCCCGTGCACTACGC-TAMRA-3 (FAM = Fluoreszenzfarbstoff 6-Carboxyfluorescein; TAMRA = Quencher 6-Carboxytetramethylrhodamin).
25 Während der Polymerasekettenreaktion wird durch die 5'-Exonukleaseaktivität der Taq-Polymerase der Fluoreszenzfarbstoff FAM abgespalten und dadurch das vorher gequenchte Fluoreszenzsignal erhalten. Als sog. "threshold cyle" (Ct-Wert) wird die Zyklenzahl aufgezeichnet, bei dem die Fluoreszenzintensität 10 Standardabweichungen über der Hintergrund-Fluoreszenz lag. Die hierdurch berechnete relative
30 Expression der HCN2-mRNA wird anschließend auf die Expression des ribosomalen Proteins L32 normiert.

Auf analoge Weise kann dieser Assay auch mit Mäuse-Herzen durchgeführt werden. Die Sequenz des "forward"- und "reverse"-Primers lautete in diesem Falle 5'-CGAGGTGCTGGAGGAATACC-3' bzw. 5'-CTAGCCGGTCAATAGCCACAG-3', die der fluoreszierenden Probe 5'-6FAM-CATGATGCGGCGTGCCTTTGAG-TAMRA-3.

Für die Applikation der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, buccal, rektal oder äußerlich wie z.B. transdermal, insbesondere bevorzugt oral oder parenteral. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutanes Depot. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0,5 – 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. 5 Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und derglei- 10 chen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Bei oraler Applikation werden vorzugsweise Dosierungen von 0,001 bis 5 mg/kg, vorzugsweise 0,001 bis 3 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden appliziert.

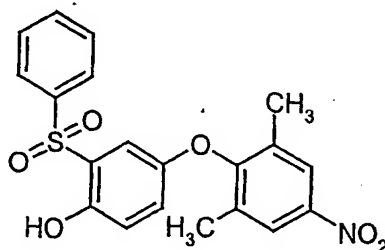
15 Die neuen Wirkstoffe können alleine und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe CETP-Inhibitoren, Antidiabetika, Antioxidantien, Cytostatika, Calciumantagonisten, Blutdrucksenkende Mittel, Thyroidhormone, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA- 20 Reduktase-Genexpression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, durchblutungsfördernde Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Aldose-Reduktase-Inhibitoren, Fibrate, Niacin, Anorektika, Lipase-Inhibitoren und PPAR-Agonisten verabreicht werden.

25 Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele sollen die Erfindung exemplarisch erläutern ohne beschränkende Wirkung auf den Schutzbereich. Die nachfolgenden Beispiele werden analog zu den oben angegebenen Verfahren hergestellt.

Ausgangsverbindungen**Beispiel I**

4-(2,6-Dimethyl-4-nitrophenoxy)-2-(phenylsulfonyl)phenol

5

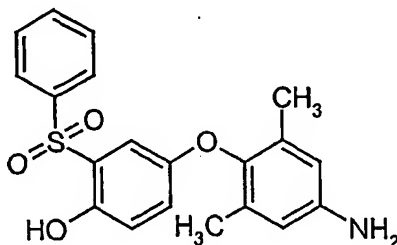


0.32 g (7.99 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) werden in 15 ml N-Methyl-2-pyrrolidinon suspendiert. Bei 0°C versetzt man mit 1.0 g (4.0 mmol) 2-(Phenylsulfonyl)-1,4-dihydroxybenzol. Man lässt 45 min. bei Raumtemperatur rühren und gibt dann 0.74 g (4.4 mmol) 2-Fluor-1,3-dimethyl-5-nitrobenzol zu. Der Ansatz wird eine Stunde bei 75°C gerührt, anschließend auf Wasser gegossen und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, einmal mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus Diethylether, Cyclohexan und Essigsäureethylester, kristallisiert. Das Produkt wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhält 1.0 g (63 % d.Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.19 (s, 6H), 6.87 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.54-7.72 (m, 3H), 7.85-7.89 (m, 2H), 8.16 (s, 2H).

Beispiel II

4-(4-Amino-2,6-dimethylphenoxy)-2-(phenylsulfonyl)phenol



5

0.96 g (2.4 mmol) 4-(2,6-Dimethyl-4-nitrophenoxy)-2-(phenylsulfonyl)phenol (Beispiel I) werden in einem Gemisch aus 20 ml Ethanol und 12 ml Dichlormethan gelöst. Man versetzt mit einer katalytischen Menge Palladium auf Aktivkohle (10 %ig) und hydriert 4 Stunden bei 1.5 bar. Anschließend wird der Ansatz durch Kieselgur filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wird im Vakuum getrocknet. Man erhält 0.88 g (99 % d.Th.) der Titelverbindung.

10

15

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.93 (s, 6H), 5.17 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.54-7.71 (m, 3H), 7.81-7.85 (m, 2H), 10.33 (s, 1H).

Ausführungsbeispiele**Beispiel 1**

5 Methyl [(4-[4-hydroxy-3-(phenylsulfonyl)phenoxy]-3,5-dimethylphenyl)amino]-sulfonyl]acetat

Beispiel 2

10 Ethyl {[(4-{3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylphenyl)-amino]sulfonyl}acetat

Beispiel 3

Methyl {[(4-{3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylphenyl)-amino]sulfonyl}acetat

15 **Beispiel 4**

Isopropyl {[(4-{3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylphenyl)-amino]sulfonyl}acetat

Beispiel 5

20 [(4-[4-Hydroxy-3-(phenylsulfonyl)phenoxy]-3,5-dimethylphenyl)amino]sulfonyl]essigsäure

Beispiel 6

25 {[(4-{3-[(4-Fluorophenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylphenyl)amino]sulfonyl}essigsäure

Beispiel 7

{[(4-{3-[(4-Fluorophenyl)sulfonyl]-4-hydroxybenzyl}-3,5-dimethylphenyl)amino]sulfonyl}essigsäure

Beispiel 8

2-({4-[4-Hydroxy-3-(phenylsulfonyl)phenoxy]-3,5-dimethylphenyl} amino)-2-oxo-ethansulfonsäure

5

Beispiel 9

2-[(4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylphenyl)amino]-2-oxoethansulfonsäure

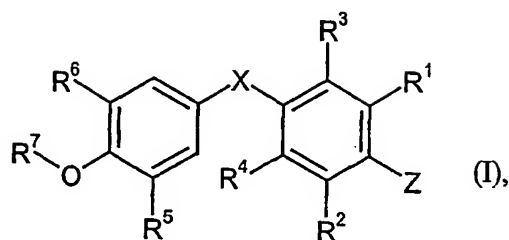
10

Beispiel 10

2-[(4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxybenzyl}-3,5-dimethylphenyl)amino]-2-oxoethansulfonsäure

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

X für O, S, SO, SO₂, CH₂, CHF, CF₂ oder für NR⁸ steht, worin R⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist,

R⁵ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Halogen steht,

R⁶ für eine Gruppe der Formel -S-R⁹, -S(O)_n-R¹⁰, -NR¹¹-C(O)-R¹², -CH₂-R¹³ oder -M-R¹⁴ steht, worin

R⁹ für (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen

Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl substituiert sind,

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

R¹⁰ für OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, NR¹⁸R¹⁹, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, gegebenenfalls durch R²⁰ substituiertes (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, -O-C(O)-R²¹, -C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind, wobei

R¹⁵, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy,

(C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl-amino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder durch seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

5

und

R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Mono-(C₁-C₆)-alkyl-amino, Di-(C₁-C₆)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist,

10

15

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist, oder für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus stehen, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus ihrerseits gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

20

25

oder

R¹⁶ und R¹⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten, gegebenenfalls benzoannellierten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N,

30

O und/oder S enthalten und durch Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

5 R¹¹ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Mono-(C₁-C₆)-alkylamino, Di-(C₁-C₆)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits
10 gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist, für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus steht, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

15 R¹² für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₅)-Alkyl, das durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden
20 durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert sein kann,

25 für (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Amino, Trifluormethyl oder Phenyl substituiert sein kann,

30 oder

für einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen, gegebenenfalls benzoannellierten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht,

5

oder

eine Gruppe der Formel $-OR^{29}$ oder $-NR^{30}R^{31}$ bedeutet,

worin

10

R^{29} für geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_6) -Alkyl steht,

und

15

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

20

für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_{12}) -Alkyl, das durch Aminocarbonyl, eine Gruppe der Formel $-NR^{32}R^{33}$, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, das bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus der Reihe N, O und/oder S enthält, oder durch Phenyl substituiert sein kann, wobei Phenyl gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, Trifluormethyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert ist,

25

für (C_3-C_8) -Cycloalkyl, das durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann,

30

für (C_6-C_{10}) -Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, Trifluor-

methy1, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann,

oder

5

für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten, ein oder zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus, der gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl oder eine Oxo-Gruppe substituiert ist, stehen,

10

wobei

15

R³² und R³³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl oder (C₆-C₁₀)-Arylsulfonyl stehen,

oder

20

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthält, bilden,

25

oder

30

R³⁰ und R³¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthalten und

durch Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann,

5

10

R¹³ für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, der gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl substituiert ist,

oder

15

R¹³ für die Gruppe -NR³⁴R³⁵ steht, worin

20

25

R³⁴ und R³⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch (C₆-C₁₀)-Aryl substituiert sein kann, für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S stehen, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits gegebenenfalls jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Amino, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sind,

30

M für C=O, CH(OH), CHF oder CF₂ steht,

und

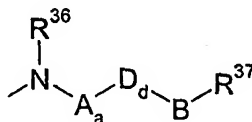
R^{14} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} hat,

5 R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkanoyl steht,

und

Z für eine Gruppe der Formel

10



steht, worin

15 R^{36} für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,

a die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

d die Zahl 0 oder 1 bedeutet, mit der Maßgabe, dass die Summe
20 $(a+d)$ ungleich der Zahl 0 ist,

A für SO_2 oder $C=O$ steht,

D für eine geradkettige (C_1-C_4) -Alkylengruppe steht, die
25 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden,
durch (C_1-C_3) -Alkyl, Hydroxy, Amino oder Fluor substituiert
ist,

B für SO_2 oder im Fall, dass a die Zahl 1 und A SO_2 bedeutet,
30 auch für $C=O$ steht,

und

R^{37} für OR^{38} oder $NR^{39}R^{40}$ steht, worin

5

R^{38} , R^{39} und R^{40} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl-amino, (C_1-C_5) -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder durch seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

10

15

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

20

X für O, S, CH_2 oder CF_2 steht,

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl stehen,

25

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , Vinyl oder (C_3-C_5) -Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist,

30

R^5 für Wasserstoff, (C_1-C_3) -Alkyl, Fluor, Chlor oder Brom steht,

R^6 für eine Gruppe der Formel $-S(O)_2-R^{10}$, $-NR^{11}-C(O)-R^{12}$, $-CH_2-R^{13}$ oder $-M-R^{14}$ steht, worin

5 R^{10} für $NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_5-C_7) -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls
10 durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, Dimethylamino, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano
15 substituiert ist, $-C(O)-OR^{22}$, $-C(O)-NR^{23}R^{24}$, $-SO_2-NR^{25}R^{26}$, $-NH-C(O)-R^{27}$ und $-NH-C(O)-OR^{28}$ substituiert sind, wobei

R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden
20 sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_5-C_7) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl,
25 (C_1-C_4) -Alkoxycarbonylamino oder (C_1-C_5) -Alkanoyloxy substituiert sind,

und

30 R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder ver-

5
zweigtes (C₁-C₆)-Alkyl, welches ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden, durch (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-
C₄)-Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder Phenyl
substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits
gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-
C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

10
für Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen,
Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy
substituiert ist, oder für (C₅-C₇)-Cycloalkyl oder einen
5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome
enthaltenden Heterocyclus stehen, wobei Cycloalkyl
und Heterocyclus ihrerseits gegebenenfalls durch (C₁-
C₄)-Alkyl substituiert sind,

15
oder

20
R¹⁶ und R¹⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie
gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten
Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Hete-
roatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und
durch Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl,
(C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino oder Phenyl substituiert
sein kann,

25
R¹¹ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₄)-Alkyl,
Benzyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen,
ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus steht,
wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C₁-
30 C₄)-Alkyl substituiert sind,

5 R^{12} für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl, das durch (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

oder

10 für Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein kann, steht,

oder

15 eine Gruppe der Formel -OR²⁹ oder -NR³⁰R³¹ bedeutet,

worin

20 R²⁹ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₄)-Alkyl steht,

und

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

5

für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, welches seinerseits gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

10

für (C₃-C₇)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

oder

15

für Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Amino substituiert sein kann, stehen,

oder

20

R³⁰ und R³¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

25

30

R¹³ für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S

steht, der gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert ist,

5

oder

für die Gruppe -NR³⁴R³⁵ steht, worin

10

R³⁴ und R³⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, für (C₅-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S stehen, wobei Phenyl und Heteroaryl ihrerseits gegebenenfalls jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Amino, Cyano, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

15

20

M für C=O, CH(OH) oder CF₂ steht,

und

25

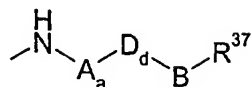
R¹⁴ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁰ hat,

R⁷ für Wasserstoff, Methyl oder Acetyl steht,

30

und

Z für eine Gruppe der Formel



5 steht, worin

A für SO₂ oder C=O steht,

a die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

10

d die Zahl 0 oder 1 bedeutet, mit der Maßgabe, dass die Summe (a+d) ungleich der Zahl 0 ist,

15

D für eine geradkettige (C₁-C₄)-Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₃)-Alkyl, Hydroxy, Amino oder Fluor substituiert ist,

20

B für SO₂ oder im Fall, dass a die Zahl 1 und A SO₂ bedeutet, auch für C=O steht,

und

R³⁷ für OR³⁸ oder NR³⁹R⁴⁰ steht, worin

25

R³⁸ für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-

30

C₅)-Alkanoyloxy oder einen Heterocyclus substituiert sind,

und

5

R³⁹ und R⁴⁰ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder durch seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

10

15

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

20

X für O, S oder CH₂ steht,

R¹ und R² für Wasserstoff stehen,

25

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Trifluormethyl, Chlor oder Brom stehen,

R⁵ für Wasserstoff steht,

30

R⁶ für eine Gruppe der Formel -S(O)₂-R¹⁰, -NH-C(O)-R¹², -CH₂-R¹³, -C(O)-R¹⁴ oder -CH(OH)-R⁴¹ steht, worin

- 5 R^{10} für Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Carboxyl oder (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl substituiert sind,
- 10 oder
- für die Gruppe $-NR^{16}R^{17}$ steht, worin
- 15 R^{16} und R^{17} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten und durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann,
- 20 R^{12} für geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_6) -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Phenoxy oder Benzyloxy substituiert ist,
- 25 R^{13} für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, das gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Carboxyl und (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl substituiert ist, oder für die Gruppe $-NR^{34}R^{35}$ steht, worin
- 30 R^{34} für (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_5-C_7) -Cycloalkyl steht,

und

5 R^{35} für Benzyl steht, das im Phenylring gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Cyano substituiert ist,

R^{14} für eine Gruppe der Formel $-NR^{42}R^{43}$ steht, worin

10 R^{42} für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₅-C₇)-Cycloalkyl steht,

R^{43} für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das durch Phenyl substituiert sein kann,

15 oder

20 R^{42} und R^{43} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten und durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

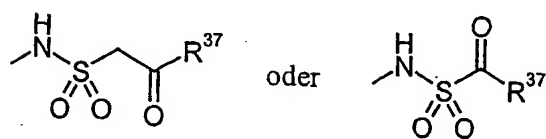
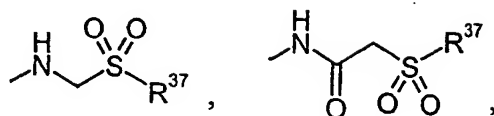
und

25 R^{41} für Phenyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl substituiert ist,

30 R^7 für Wasserstoff steht,

und

Z für eine Gruppe der Formel



5

10

steht, worin R^{37} für Hydroxy steht oder der Rest $-\text{SO}_2-\text{R}^{37}$ bzw. $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{37}$ die oben angegebenen Bedeutungen von R^{37} für eine Gruppe hat, die im Sinne einer Prodrug zur Sulfonsäure $-\text{SO}_2-\text{OH}$ bzw. zur Carbonsäure $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ oder jeweils deren Salze abgebaut werden kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

15

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

X für CH_2 oder insbesondere für Sauerstoff steht,

20

R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Trifluormethyl, Chlor oder Brom stehen,

25

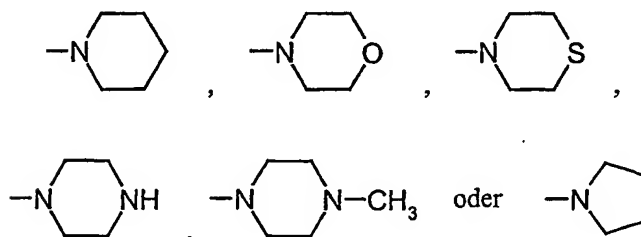
R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für eine Gruppe der Formel $-S(O)_2-R^{10}$, $-CH_2-R^{13}$ oder $-C(O)-R^{14}$ steht, worin

R^{10} für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

oder

für eine Gruppe der Formel



steht,

R^{13} für Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl, die gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sind, oder für die Gruppe $-NR^{34}R^{35}$ steht, worin

R^{34} für (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₅-C₇)-Cycloalkyl steht,

und

R^{35} für Benzyl steht, das im Phenylring gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Cyano substituiert ist,

5

und

R^{14} für eine Gruppe der Formel $-NR^{42}R^{43}$ steht, worin

10

R^{42} für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₅-C₇)-Cycloalkyl steht,

und

15

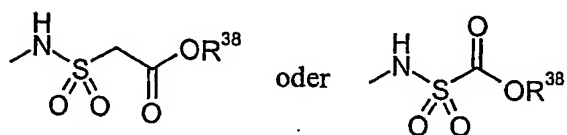
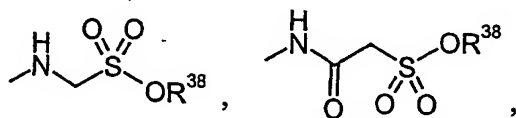
R^{43} für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das durch Phenyl substituiert sein kann,

R^7 für Wasserstoff steht,

20

und

Z für eine Gruppe der Formel



25

steht, worin R³⁸ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₄-C₆)-Cycloalkyl bedeutet,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

5

5. Arzneimittel enthaltens mindestens eine Verbindung der Formel (I), die in Anspruch 1 definiert sind, und inerte, nichttoxische, pharmazeutisch geeignete Trägerstoffe, Hilfsmittel, Lösungsmittel, Vehikel, emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

10

6. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) und Arzneimittel, die in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, zur Vorbeugung vor und Behandlung von Krankheiten.

15

7. Verbindungen der Formel (I), die in Anspruch 1 definiert sind, zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), die in Anspruch 1 definiert sind, zur Herstellung von Arzneimitteln.

20

9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), die in Anspruch 1 definiert sind, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Arteriosklerose.

25

10. Verfahren zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I), die in Anspruch 1 definiert sind, an Lebewesen verabreicht.

30

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), die in Anspruch 1 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass man reaktive Phenol-Derivate mit reaktiven Phenylderivaten der allgemeinen Formel (IIIa-c) gegebenenfalls

in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte der Formel (I) umgesetzt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No.

PCT/EP 02/04622

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C317/22 A61K31/10 A61K31/18 A61K31/167 A61K31/185

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y | WO 00 58279 A (NOVARTIS ERFINDUNGEN ;NOVARTIS AG (CH); KUKKOLA PAIVI JAANA (US)) 5 October 2000 (2000-10-05) cited in the application abstract; claims; examples 26,27,35,36,40-45 | 1-11 |
| Y | WO 00 39077 A (GARG NEERAJ ;LI YI LIN (SE); KAROBIO AB (SE); KOEHLER KONRAD (SE);) 6 July 2000 (2000-07-06) cited in the application abstract; claims 1,13,16,23-28; examples 58-70,88-91 | 1-11 |
| | --- -/- | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 September 2002

Date of mailing of the international search report

30/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herzog, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intel nal Application No

PCT/EP 02/04622

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y | WO 00 51971 A (DOW ROBERT LEE ;PFIZER PROD INC (US); CHIANG YUAN CHING PHOEBE (US) 8 September 2000 (2000-09-08) cited in the application abstract; claims | 1-11 |
| Y | GREENIDGE, P.A. ET AL.: "Pharmacophores incorporating numerous excluded volumes defined by X-ray crystallographic structure in three-dimensional database searching: application to the thyroid hormone receptor" J. MED. CHEM., vol. 41, no. 14, 1998, pages 2503-2512, XP002212857 abstract page 2509; table 6 page 2511; figure 6; table | 1-11 |
| A | YOKOYAMA N: "Synthesis and structure-activity relationships of oxamic acid and acetic acid derivatives related to L-thyronine" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 38, 1995, pages 695-707, XP002080908 ISSN: 0022-2623 abstract; tables 1-3 | 1-11 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/04622

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Obwohl sich die Ansprüche 6 und 10 auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche auf Basis der angegebenen Wirkung der Verbindungen bzw. der Zusammensetzungen durchgeführt.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/04622

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0058279 | A | 05-10-2000 | AU 4290800 A | 16-10-2000 |
| | | | BR 0009431 A | 08-01-2002 |
| | | | CN 1345309 T | 17-04-2002 |
| | | | CZ 20013449 A3 | 12-12-2001 |
| | | | WO 0058279 A1 | 05-10-2000 |
| | | | EP 1165502 A1 | 02-01-2002 |
| | | | NO 20014702 A | 27-09-2001 |
| | | | NZ 514062 A | 28-09-2001 |
| | | | TR 200102225 T2 | 21-01-2002 |
| WO 0039077 | A | 06-07-2000 | AU 1885500 A | 31-07-2000 |
| | | | BR 9916851 A | 16-10-2001 |
| | | | CN 1337953 T | 27-02-2002 |
| | | | CZ 20012204 A3 | 14-11-2001 |
| | | | EP 1144370 A2 | 17-10-2001 |
| | | | WO 0039077 A2 | 06-07-2000 |
| | | | NO 20012931 A | 21-08-2001 |
| | | | TR 200101834 T2 | 21-12-2001 |
| WO 0051971 | A | 08-09-2000 | AU 2457500 A | 21-09-2000 |
| | | | BR 0008701 A | 26-12-2001 |
| | | | CN 1345303 T | 17-04-2002 |
| | | | CZ 20013117 A3 | 12-06-2002 |
| | | | EP 1157001 A1 | 28-11-2001 |
| | | | WO 0051971 A1 | 08-09-2000 |
| | | | NO 20014217 A | 11-10-2001 |
| | | | TR 200102561 T2 | 21-02-2002 |
| | | | US 6326398 B1 | 04-12-2001 |
| | | | US 2002049226 A1 | 25-04-2002 |